Visita le notizie di Nature per l'ultima copertura e leggi la dichiarazione di Springer Nature sul conflitto in Ucraina

Pubblicato:15 ottobre 2007

Neurotossicità associata all'infusione di cellule progenitrici ematopoietiche conservate con dimetilsolfossido

AM Junior ,CA Arrais ,R Saboya ,RD Velasques ,PL Junqueira &FL Dulley

Trapianto di midollo osseo **41** , 95–96 (2008)

1580 Accessi | **45** citazioni | Metrica

Scarica il pdf

Il dimetilsolfossido (DMSO) è usato come crioprotettore per la conservazione a lungo termine delle cellule progenitrici ematopoietiche dal midollo o dal sangue. [1] Sebbene il DMSO sia generalmente considerato relativamente innocuo, alla sua infusione è stata associata una varietà di effetti avversi dose-dipendenti, inclusi nausea, vomito, vampate di calore, febbre, brividi, dispnea, sintomi cardiaci, ipertensione o ipotensione transitoria e anafilassi. [2,3,4,5] Casi isolati di encefalopatia e convulsioni sono stati anche riportati per essere associati all'infusione di cellule staminali ematopoietiche criopreservate con DMSO. [6,7,8,9]

Una donna di 50 anni con malattia di Hodgkin nodulare si è presentata per chemioterapia ad alte dosi e autotrapianto. La malattia originale era stata trattata con sei cicli di adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD) e la ricaduta 3 anni dopo era stata trattata con tre cicli di desametasone, citarabina, cisplatino (DHAP). Le cellule staminali sono state raccolte mediante aferesi dopo mobilizzazione con

ciclofosfamide 120 mg/kg seguita da 14 µg/kg/giorno di G-CSF, che ha portato a un raccolto di 2,63 × 10^6CD34+ cellule/kg. Le cellule sono state crioconservate in DMSO al 10% (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) utilizzando un congelatore a velocità controllata (Cryomed, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) e conservate a -150 ° C (REVCO Ultima II, Thermo Scientific , Asheville, NC, USA). Il volume totale finale crioconservato era di 540 ml in sei sacchi, con circa 9 g di DMSO per sacca (0,15 g/kg di DMSO per sacca).

Dopo il condizionamento ad alte dosi di carmustina, etoposide, citarabina, melfalan (BEAM), il paziente ha ricevuto una premedicazione con 50 mg di difenidramina e 200 mg di idrocortisone prima dell'infusione di cellule staminali. Le sacche sono state scongelate a bagnomaria a 37°C e infuse ad una velocità di 10 ml/min. Dopo l'infusione della seconda sacca, il paziente ha sviluppato pallore cutaneo, perdita di coscienza, midriasi, trisma e arresto respiratorio senza respirazione spontanea. L'infusione di cellule staminali è stata immediatamente interrotta. Si sospettava una convulsione e le veniva somministrata una dose di carico di 15 mg/kg di fenitoina. Ha ripreso conoscenza in meno di un'ora dopo l'inizio della ventilazione assistita. La fenitoina è stata continuata ad una dose di 4,5 mg/kg ev al giorno per 5 giorni e poi è passata alla terapia di mantenimento orale. Più tardi quel giorno, le restanti cellule staminali crioconservate sono state reinfuse e non sono stati osservati effetti avversi. Questi non sono stati lavati per esaurire il DMSO.

La TC cerebrale non ha mostrato anomalie. L'elettroencefalogramma ha mostrato anomalie diffuse nell'attività elettrica con parossismi irregolari di onde lente di proiezione generalizzata. Sulla risonanza magnetica cerebrale, è stata osservata un'area punteggiata di iperintensità nel lobo frontale medio destro sull'imaging pesato in diffusione. A causa delle sue piccole dimensioni, il suo significato clinico non era chiaro. Potrebbe essere stato il risultato di una precedente ischemia o un artefatto tecnico. Dopo l'attecchimento il giorno +12, ha sviluppato complicazioni polmonari

associate al virus respiratorio sinciziale ed è morta il giorno +23. Nessun altro evento avverso neurologico si è verificato prima della sua morte.

Poiché il DMSO di solito non viene rimosso dal componente della cellula staminale prima dell'infusione, occasionalmente si possono osservare alcuni effetti avversi ad esso attribuibili. Alcuni centri segnalano un'elevata incidenza di tossicità correlata alla reinfusione di cellule staminali del midollo o del sangue crioconservate in DMSO, ma queste sono generalmente lievi. Questi includono arrossamento della pelle, una varietà di disturbi gastrointestinali e cardiopolmonari e reazioni anafilattiche occasionali. Questi sono solitamente trattati sintomaticamente e risolti in poche ore.

Sebbene sia stato segnalato mal di testa, altre complicazioni neurologiche sono rare. Sono stati descritti casi isolati di encefalopatia e convulsioni in seguito alla somministrazione endovenosa di DMSO. [8, 9] Bawens *et al.* [9] ha riportato un paziente che ha presentato un episodio di crisi tonico-clonica nell'arco di pochi minuti dopo l'inizio dell'infusione di cellule staminali e ha sviluppato un'encefalopatia profonda e prolungata con coma dopo la seconda infusione.

Il nostro paziente ha sviluppato una depressione profonda ma rapidamente reversibile del sistema nervoso centrale con arresto respiratorio e una crisi parziale complessa dopo l'infusione di 18 g di DMSO (l'equivalente di 0,3 g/kg) in 180 ml di HPC crioconservati. Ha sviluppato questa grave complicanza nonostante una dose accettabile di DMSO reinfusa a una velocità generalmente considerata sicura. Sono state escluse altre probabili cause di convulsioni come anomalie metaboliche, lesioni cerebrali strutturali e sepsi.

In assenza di altre cause, attribuiamo la reazione alla tossicità del DMSO. La fisiopatologia della neurotossicità da DMSO rimane poco chiara. Sebbene la dose

tossica di DMSO per l'uomo non sia stata determinata, si ritiene che la gravità della manifestazione tossica per il cervello e altri organi sia correlata alla quantità di DMSO presente nell'innesto o alla velocità della sua infusione. La dose massima raccomandata di DMSO da reinfondere in una sessione è 1 g/kg di peso corporeo o 10 ml/kg di una soluzione crioconservata di DMSO al 10%. Quando il volume da infondere supera questo limite, un approccio consiste nel dividere l'infusione in due o tre aliquote somministrate a diverse ore o un giorno di distanza per ridurre la quantità di DMSO somministrata al paziente in un dato momento. Se si osserva tossicità con un'infusione, il prodotto a base di cellule staminali può essere lavato dopo lo scongelamento per esaurirlo di DMSO.

Riferimenti

1 Rowley SD. Crioconservazione delle cellule staminali ematopoietiche. In: Thomas ED, Storb R, Blume KG, Forman SJ (a cura di). *Trapianto di cellule ematopoietiche* , 2a edn. Blackwell Scientific Inc: Malden, MA, USA, 1998, pagg. 481–492.

2 Stroncek DF, Fautsch SK, Lasky LC, Hurd DD, Ramsay NK, McCullough J. Reazioni avverse in pazienti trasfusi con midollo crioconservato. *Trasfusione* 1991; **31** : 521–526.

3 Zambelli A, Poggi G, Da Prada G, Pedrazzoli P, Cuomo A, Miotti D *et al* . Tossicità clinica dell'infusione di cellule progenitrici circolanti crioconservate. *Antitumorale Res* 1998; **18** : 4705–4708.

4 Alessandrino EP, Bernasconi P, Caldera D, Colombo A, Bonfichi M, Malcovati L *et al*. Adverse events occurring during bone marrow or peripheral blood progenitor cell infusion: analysis of 126 cases. *Bone Marrow Transplant* 1999; **23**: 533–537.

5 Ferrucci PF, Martinoni A, Cocorocchio E, Civelli M, Cinieri S, Cardinale D *et al*.

Evaluation of acute toxicities associated with autologous peripheral blood progenitor cell reinfusion in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2000; **25**: 173–177.

6 Dhodapkar M, Goldberg SL, Tefferi A, Gertz MA . Reversible encephalopathy after cryopreserved peripheral blood stem cell infusion. *Am J Hematol* 1994; **45**: 187–188.

7 Hoyt R, Szer J, Grigg A . Neurological events associated with the infusion of cryopreserved bone marrow and/or peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 2000; **25**: 1285–1287.

8 Higman MA, Port JD, Bezuchamp Jr NJ, Chen AR . Reversible leukoencephalopathy associated with re-infusion of DMSO preserved stem cells. *Bone Marrow Transplant* 2000; **26**: 797–800.

9 Bawens D, Hantson P, Laterre PF, Michaux L, Latinne D, Tourtchaninoff M *et al*. Recurrent seizure and sustained encephalopathy associated with dimethylsulfoxide-preserved stem cell infusion. *Leuk Lymphoma* 2005; **46**: 1671–1674.

Author information

Affiliations

Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo, São Paulo, Brazil
A M Júnior & C A Arrais

Department of Hematology, Bone Marrow Transplantation Unit, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
R Saboya, R D Velasques, P L Junqueira & F L Dulley

Corresponding author

Correspondence to F L Dulley.